

JULIANA CHRISTINE WIJAYA

**PENGARUH BEBERAPA KOMBINASI
ANTIOKSIDAN SODIUM METABISULFIT DAN ASKORBIL
PALMITAT TERHADAP STABILITAS KADAR KETOKONAZOL
DALAM SEDIAAN SUSPENSI**



No. 1000	2674.05
TGL TERIMA	12.9.95
BENTUK	
HALF	
No. BUKU	FF
	W15
	pb-1
KCP/KE	1(SATU)

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA
1995**

**PENGARUH BEBERAPA KOMBINASI
ANTIOKSIDAN SODIUM METABISULFIT DAN ASKORBIL
PALMITAT TERHADAP STABILITAS KADAR KETOKONAZOL
DALAM SEDIAAN SUSPENSI**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Katolik Widya Mandala

Surabaya

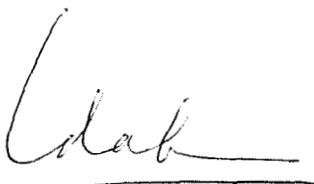
1995

Oleh

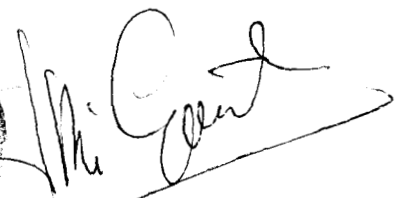
Juliana Christine Wijaya

2443089027

Disetujui oleh



DRA. IDAJANI HADINOTO, M^a



DRA. SRI GUNARTI, MS

Pembimbing I

Pembimbing II

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang sederhana ini. Adapun skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala.

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini telah banyak mendapat bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Ibu Dra. Idajani Hadinoto, Apt. MS dan ibu Dra. Sri Gunarti, Apt. MS, selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan bimbingan, dorongan, bantuan, serta saran dan petunjuk hingga tersusunnya skripsi ini.
2. Bapak Drs. Soewandhy Widjaja, Apt, selaku kepala Laboratorium Farmasetika Formulasi yang telah memberikan bantuan fasilitas laboratorium untuk melaksanakan penelitian.
3. Ketua Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga beserta staf yang telah memberikan bantuan pemeriksaan bahan untuk penelitian.

4. Kepala perpustakaan beserta staf yang telah memberikan bantuan fasilitas perpustakaan dalam menyusun skripsi ini.
5. Panitia skripsi yang telah berkenan memeriksa skripsi ini.
6. Kedua orang tua dan adik saya yang telah memberikan bantuan spiritual maupun materiil selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
7. Teman-teman saya serta semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa melimpahkan rahmat-Nya atas semua bantuan dari berbagai pihak tersebut di atas dan harapan saya semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu farmasi di masa yang akan datang.

Surabaya, 02 Juni 1995

Penyusun

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	xi
EAB	
I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar belakang masalah	1
I.2. Permasalahan	4
I.3. Tujuan penelitian	4
I.4. Perumusan hipotesis	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. Stabilitas sediaan farmasi	7
II.1.1. Jenis stabilitas	8
II.1.1.1. Stabilitas kimia	8
II.1.1.2. Stabilitas fisika	9
II.1.1.3. Stabilitas mikrobiologik	10
II.1.1.4. Stabilitas terapeutik	11
II.1.1.5. Stabilitas toksikologik	12
II.1.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi sta- bilitas sediaan farmasi	12
II.1.2.1. Pengaruh fisik	12
II.1.2.1.1. Pengaruh suhu	12
II.1.2.1.2. Pengaruh kelembaban	14
II.1.2.1.3. Pengaruh cahaya	14
II.1.2.1.4. Pengaruh radiasi	15
II.1.2.2. Pengaruh mikroorganisme	15
II.1.2.3. Pengaruh kimia	15
II.1.3. Mekanisme ketidakstabilan kimia	16
II.1.3.1. Hidrolisis	16
II.1.3.2. Oksidasi	17
II.1.3.3. Reaksi lain	18
II.1.4. Laju dan order reaksi	19
II.1.4.1. Laju reaksi	19

II.1.4.2. Order reaksi	20
II.1.4.2.1. Reaksi order nol	20
II.2. Antioksidan	22
II.2.1. Antioksidan sejati	23
II.2.1.1. Antioksidan askorbil palmitat	24
II.2.2. Reduktor	25
II.2.2.1. Antioksidan sodium metabisulfit ..	25
II.2.3. Antioksidan sinergis	26
II.3. Ketokonazol	27
II.3.1. Farmakologi	27
II.3.2. Indikasi dan dosis	28
II.3.3. Farmakokinetik	29
II.3.4. Efek samping	29
II.4. Suspensi	29
II.4.1. Pengendapan dalam suspensi	30
II.4.2. Formulasi suspensi	32
II.4.2.1. Pembasahan partikel-partikel	32
II.4.2.2. Flokulasi dalam <i>structured vehicle</i> ..	33
II.4.3. Evaluasi sediaan suspensi	33
III. METODOLOGI PENELITIAN	35
III.1. Bahan	35
III.2. Alat	35
III.3. Rancangan penelitian	36
III.3.1. Evaluasi data	38
III.4. Tahapan penelitian	41
III.4.1. Identifikasi ketokonazol	41
III.4.2. Identifikasi antioksidan sodium metabisulfit	42
III.4.3. Identifikasi antioksidan askorbil palmitat	42
III.4.4. Pembuatan dan penyimpanan sediaan ..	43
III.4.5. Evaluasi sediaan	46
III.4.5.1. Pengujian karakteristik sediaan ..	46
III.4.5.1.1. Pengujian penampilan sediaan ..	46
III.4.5.1.2. Pengujian viskositas sediaan ..	47
III.4.5.1.3. Pengujian berat jenis sediaan ..	47
III.4.5.1.4. Pengujian pH sediaan	48
III.4.5.1.5. Penentuan volume sedimentasi ..	48
III.4.5.1.6. Pengamatan ukuran partikel	49
III.4.5.2. Pengujian stabilitas kadar	49
III.4.5.2.1. Pembuatan larutan baku induk ..	49
III.4.5.2.2. Pembuatan larutan baku kerja ..	50
III.4.5.2.3. Penentuan panjang gelombang maksimum	50
III.4.5.2.4. Pembuatan kurva baku	51
III.4.5.2.5. Penentuan kadar ketokonazol dalam sediaan suspensi	51

IV. HASIL PENELITIAN	53
IV.1. Identifikasi ketokonazol	53
IV.1.1. Identifikasi kualitatif ketokonazol	53
IV.1.1.1. Pemerian	53
IV.1.1.2. Pemeriksaan spektrum inframerah ketokonazol	53
IV.1.1.3. Pemeriksaan suhu lebur ketokonazol	55
IV.1.2. Identifikasi kuantitatif ketokonazol	55
IV.2. Identifikasi antioksidan (secara kualitatif)	56
IV.3. Pengujian karakteristik sediaan	58
IV.3.1. Pengujian penampilan sediaan	58
IV.3.2. Pengujian viskositas sediaan	59
IV.3.3. Pengujian berat jenis sediaan	60
IV.3.4. Pengujian pH sediaan	61
IV.3.5. Penentuan volume sedimentasi	61
IV.3.6. Pengamatan ukuran partikel	64
IV.4. Pengujian stabilitas kadar	74
IV.4.1. Pembuatan larutan baku induk	74
IV.4.2. Pembuatan larutan baku kerja	74
IV.4.3. Penentuan panjang gelombang maksimum	74
IV.4.4. Pembuatan kurva baku	77
IV.4.5. Penentuan kadar ketokonazol dalam sediaan suspensi	78
V. PEMBAHASAN	84
VI. KESIMPULAN	89
VII. SARAN	90
ABSTRAK	
DAFTAR PUSTAKA	91
LAMPIRAN	95

DAFTAR TABEL

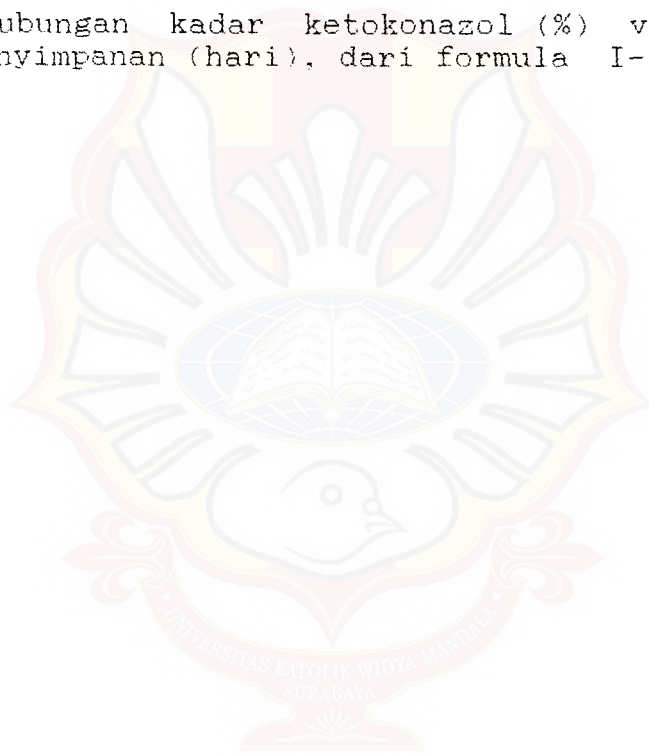
TABEL	Halaman
I. DESAIN PENELITIAN : PENENTUAN KADAR (%)	37
II. DESAIN PENELITIAN : PENENTUAN TETAPAN LAJU PERURAIAN / k (g/100ml.HARI)	38
III. DESAIN PENELITIAN : PENENTUAN <i>SHELF-LIFE</i> / t _{90%} (HARI)	38
IV. RANGKUMAN RUMUS ANAVA BLOK ACAK	40
V. RANGKUMAN RUMUS ANAVA ACAK SEMPURNA	40
VI. FORMULA SEDIAAN KETOKONAZOL DALAM SUSPENSI YANG MENGANDUNG ANTIOKSIDAN SODIUM METABISULFIT DAN ASKORBIL PALMITAT	44
VII. PEMBUATAN LARUTAN BAKU KERJA KETOKONAZOL	50
VIII. IDENTIFIKASI ANTIOKSIDAN SODIUM METABISULFIT	56
IX. IDENTIFIKASI ANTIOKSIDAN ASKORBIL PALMITAT	57
X. PENGUJIAN PENAMPILAN SEDIAAN SUSPENSI KETOKONAZOL FORMULA I, II, III, IV	58
XI. PENGUJIAN VISKOSITAS SEDIAAN SUSPENSI KETOKONAZOL FORMULA I, II, III, IV	59
XII. PENGUJIAN BERAT JENIS SEDIAAN SUSPENSI KETOKONAZOL FORMULA I, II, III, IV	60
XIII. PENGUJIAN pH SEDIAAN SUSPENSI KETOKONAZOL FORMULA I, II, III, IV	61
XIV. PENGUKURAN VOLUME SEDIMEN SEDIAAN SUSPENSI KETOKONAZOL FORMULA I, II, III, IV	62
XV. PENENTUAN VOLUME SEDIMENTASI (F) SEDIAAN SUSPENSI KETOKONAZOL FORMULA I, II, III, IV	63

XVI. LOG DISTRIBUSI NORMAL UKURAN PARTIKEL SEDIAAN SUSPENSI KETOKONAZOL FORMULA I, II, III, IV (HARI KE 0)	65
XVII. LOG DISTRIBUSI NORMAL UKURAN PARTIKEL SEDIAAN SUSPENSI KETOKONAZOL FORMULA I, II, III, IV (HARI KE 90)	66
XVIII. HARGA DIAMETER DARI DISTRIBUSI JUMLAH UKURAN PARTIKEL SEDIAAN SUSPENSI KETOKO- NAZOL FORMULA I, II, III, IV	73
XIX. KONSENTRASI LARUTAN BAKU KERJA KETOKONA- ZOL	74
XX. PENGUKURAN NILAI ABSORPSI LARUTAN BAKU KERJA KETOKONAZOL 151,2 DAN 252,0 $\mu\text{g/ml}$ PADA PANJANG GELOMBANG 264-274 nm	75
XXI. PENGUKURAN NILAI ABSORPSI LARUTAN BAKU KERJA KETOKONAZOL	77
XXII. PENENTUAN KADAR KETOKONAZOL DALAM SEDIA- AN SUSPENSI FORMULA I, II, III, IV	79
XXIII. PENENTUAN TETAPAN LAJU PERURAIAN (k) KETOKONAZOL DALAM SEDIAAN SUSPENSI FOR- MULA I, II, III, IV	83
XXIV. PENENTUAN <i>SHELF-LIFE</i> ($t_{90\%}$) KETOKONAZOL DALAM SEDIAAN SUSPENSI FORMULA I, II, III, IV	83

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR	Halaman
1. Spektrum inframerah ketokonazol (hasil pengamatan)	54
2. Spektrum inframerah ketokonazol (25)	54
3. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> ketokonazol	55
4. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> askorbil palmitat	57
5. Kurva hubungan volume sedimentasi vs. waktu penyimpanan (hari)	64
6. Kurva hubungan % frekuensi vs. ukuran partikel (μ), dari formula I	67
7. Kurva hubungan % frekuensi vs. ukuran partikel (μ), dari formula II	67
8. Kurva hubungan % frekuensi vs. ukuran partikel (μ), dari formula III	68
9. Kurva hubungan % frekuensi vs. ukuran partikel (μ), dari formula IV	68
10. Kurva log distribusi normal ukuran partikel, dari formula I	69
11. Kurva log distribusi normal ukuran partikel, dari formula II	70
12. Kurva log distribusi normal ukuran partikel, dari formula III	71
13. Kurva log distribusi normal ukuran partikel, dari formula IV	72
14. Kurva hubungan absorpsi vs. panjang gelombang (nm)	76
15. Kurva hubungan absorpsi vs. konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	78

16. Kurva hubungan kadar ketokonazol (%) vs. waktu penyimpanan (hari), dari formula I ...	80
17. Kurva hubungan kadar ketokonazol (%) vs. waktu penyimpanan (hari), dari formula II ..	80
18. Kurva hubungan kadar ketokonazol (%) vs. waktu penyimpanan (hari), dari formula III .	81
19. Kurva hubungan kadar ketokonazol (%) vs. waktu penyimpanan (hari), dari formula IV ..	81
20. Kurva hubungan kadar ketokonazol (%) vs. waktu penyimpanan (hari), dari formula I-IV	82



DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
I. DAFTAR NILAI BILANGAN GELOMBANG SPEKTRUM INFRAMERAH KETOKONAZOL HASIL PENGAMATAN ..	95
II. CONTOH PERHITUNGAN DIAMETER DARI DISTRIBUSI JUMLAH UKURAN PARTIKEL SEDIAAN SUSPENSI	96
III. HASIL PERHITUNGAN STATISTIK ANAVA BLOK ACAK DENGAN UJI HSD (5%) (PENENTUAN KADAR)	97
IV. HASIL PERHITUNGAN STATISTIK ANAVA ACAK SEMPURNA DENGAN UJI HSD (5%) (PENENTUAN k)	100
V. HASIL PERHITUNGAN STATISTIK ANAVA ACAK SEMPURNA DENGAN UJI HSD (5%) (PENENTUAN $t_{90\%}$)	103
VI. DAFTAR NILAI r TABEL $\alpha = 5\%$ DAN $\alpha = 1\%$..	106
VII. DAFTAR NILAI DISTRIBUSI F ($p = 0,05$)	107
VIII. DAFTAR NILAI RENTANG STUDENT ($\alpha = 0,05$) ..	108
IX. SERTIFIKAT ANALISIS KETOKONAZOL	109

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh beberapa kombinasi antioksidan sodium metabisulfit dan askorbil palmitat terhadap stabilitas kadar ketokonazol dalam sediaan suspensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi antioksidan sodium metabisulfit dan askorbil palmitat yang paling optimum dengan mengamati prosen kadar, tetapan laju peruraian (k), dan *shelf-life* ($t_{90\%}$).

Suspensi ketokonazol dibuat dalam empat macam formula yang masing-masing mengandung ketokonazol 2 %. Pada formula I, sediaan tanpa ditambah antioksidan; formula II, sediaan dengan antioksidan sodium metabisulfit 0.1% dan askorbil palmitat 0.15%; formula III, sediaan dengan antioksidan sodium metabisulfit 0.125% dan askorbil palmitat 0.125%; formula IV, sediaan dengan antioksidan sodium metabisulfit 0.15% dan askorbil palmitat 0.1%. Metode yang digunakan dalam penelitian stabilitas ini adalah metode konvensional dan penentuan kadarnya secara spektrofotometri.

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi antioksidan yang memberikan daya stabilisasi yang paling baik adalah sodium metabisulfit 0.15% dan askorbil palmitat 0.1% (Formula IV), di mana mempunyai harga % kadar tertinggi, k terkecil, dan $t_{90\%}$ terbesar.

